

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

⑬ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

⑪ N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 723 313

⑫ N° d'enregistrement national :

94 09678

⑮ Int Cl⁸ : A 61 K 7/48, 35/78

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

⑲ Date de dépôt : 02.08.94.

⑳ Priorité :

⑴ Demandeur(s) : SEDERMA SA SOCIETE ANONYME
— FR et FONTANEL DIDIER — FR.

⑵ Inventeur(s) : GREFF DANIEL et FONTANEL
DIDIER.

⑶ Date de la mise à disposition du public de la
demande : 09.02.96 Bulletin 96/06.

⑷ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule.*

⑸ Références à d'autres documents nationaux
apparentés : DIVISION DEMANDEE LE 21/08/95
BÉNÉFICIAIRE DE LA DATE DE DÉPÔT DU
18/06/93 DE LA DEMANDE INITIALE N° 93 07402
(ARTICLE L.612-4) DU CODE DE LA PROPRIÉTÉ
INTELLECTUELLE

⑶ Titulaire(s) :

⑷ Mandataire :

⑹ COMPOSITIONS COSMÉTIQUES OU DERMOPHARMACEUTIQUES CONTENANT UN EXTRAIT DE
CENTAURIUM ERYTHRAEA (= ERYTHRAEA CENTAURIUM).

⑺ L'invention concerne l'utilisation d'extraits de plantes
issus du genre Centaurea en particulier l'espèce
Centaurea erythraea. L'extrait est obtenu préférentielle-
ment par macération dans les éthers polyéthylène glycol
d'alcools gras ou d'esters gras, ou par épuisement du vé-
gétal au moyen de solvants tels que l'acétate d'éthyle et
l'éthanol. L'extrait est utilisé dans des compositions cosmé-
tiques et dermopharmaceutiques pour ses propriétés anti-
inflammatoires. Il contient divers polyphénols, des iridoïdes
et de l'acide ursolique.

De telles compositions présentent des activités anti-
inflammatoires, inhibent la synthèse de prostaglandines et
des leucotriènes, inhibent la collagénolyse, luttent contre
les radicaux libres et favorisent le retour à l'état normal
d'une peau agressive.

La *petite centaurée*, *Centaurium erythraea* Rafn. (= *Erythraea Centaurium* Pers.) est une plante connue depuis l'Antiquité.

Elle est préconisée depuis fort longtemps en phytothérapie pour ses activités fébrifuges, toniques, vulnérinaires et digestives.

- 5 Récemment, des auteurs turcs ont rapporté les activités antipyrétiques et anti-inflammatoires *in vivo* d'un extrait aqueux de *Centaurium erythraea* (BERKAN T. et al., anti-inflammatory, analgesic and antipyretic effects of an aqueous extract of *Erythraea centaurium*, Plants medica, 1991, 57, pp. 34-37).

- 10 L'objet du présent brevet est la découverte que certains types d'extraits issus de cette plante et obtenus au moyen d'autres solvants que l'eau possèdent des activités biochimiques utiles pour l'application cosmétique et dermopharmaceutique, à savoir le pouvoir d'inhibition des protéases du tissu conjonctif comme la collagénase ou l'élastase, l'inhibition de la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes, donc une activité anti-inflammatoire.

- 15 Des extraits d'autres plantes ayant une activité semblable ont été décrits. Mais ces extraits contiennent fréquemment des oligomères ou polymères de proanthocyanidols. Ces molécules sont difficiles à maîtriser, à stabiliser et à protéger contre l'oxydation et le brunissement. De plus, les extraits habituels de ces plantes présentent le risque de contenir des monomères de catéchol
20 non autorisés en cosmétique. La technologie d'obtention est quelquefois complexe.

Les extraits de *Centaurium erythraea* objets du présent brevet sont exempts de ces inconvénients: absence de proanthocyanidols et catéchols, stabilité de couleur et d'activité, plante ubiquitaire, procédé d'extraction simple et fiable.

- 25 La découverte importante, objet du présent brevet, est le fait que la petite centaurée contient une quantité significative d'acide ursolique dont les propriétés anti-inflammatoires sont connues depuis peu. Or, les extraits aqueux ou hydroglycoliques classiques en cosmétique ne contiennent que des traces d'acide ursolique, à cause de la faible solubilité de cet acide dans l'eau.

Nous avons pu découvrir que les propriétés inhibitrices de protéases ou de lipoxigénase d'un extrait aqueux de petite centaurée sont médiocres comparées à celles d'extraits obtenus à partir de certains esters ou éthers d'alcools gras ou à partir d'esters et d'alcools volatils. Les extractions par des solvants organiques volatils (les alcools renfermant 1 à 4 carbones dont l'éthanol ou le méthanol, les cétones, les esters dont l'acétate d'éthyle ou d'isopropyle ou des mélanges entre eux, les solvants chlorés, les alcanes aliphatiques ou cycliques ou un mélange quelconque de ces solvants) permettent de solubiliser l'acide ursolique contenu dans la plante, mais à un prix élevé, avec l'inconvénient des problèmes liés à des étapes nécessaires de purification et à la présence éventuelle de traces de solvants résiduels peu appréciés en cosmétique.

Par contre, les esters gras et leurs dérivés polyéthylène glycol éther, par exemple le Cetiol HE^R (HENKEL), les ESTOL^R (UNICHEMA), les esters dénommés Tagat^R (Goldschmidt), les esters dénommés Nikkol^R (Nikko) ou Rewoderm^R (REWO), ou les éthers propylène glycol des alcools gras à longue chaîne par exemple l'Eumulgin L (Henkel), Nikkol PPC^R (Nikko) ou d'autres permettent de contourner ce problème. L'acide ursolique est soluble dans ces milieux et ces solvants d'extraction constituent des excipients courants en cosmétiques.

A titre d'exemple 1, nous décrivons une extraction de *Centaurium erythraea* qui peut être industrialisée à faible coût:

200 g de parties aériennes sèches convenablement divisées de *Centaurium erythraea* sont macérées pendant 24 heures dans 2500 ml de CETIOL HE.

Après filtration, on récupère un filtrat limpide qui contient outre les autres ingrédients extraits (divers polyphénols et des iridoïdes) de l'acide ursolique en quantité appréciable.

On obtient un produit stable, miscible à l'eau et directement utilisable en cosmétique et dermopharmacie.

A la place de *Centaurium erythraea* on peut employer d'autres espèces dont *Centaurium spicata* et *Centaurium ramosissima*.

- A titre d'exemple 2, nous décrivons un mode d'extraction par solvants organiques volatils : 100 g de parties aériennes sèches, divisées de
- 5 *Centaurium erythraea* sont extraites par 800 ml d'un mélange d'acétate d'éthyle et d'éthanol pendant une heure. Après filtration à 20°C, le filtrat récupéré est concentré sous pression réduite à 40°C. Le concentrat obtenu est laissé au repos à 4°C pendant 24 heures. Il s'est formé un précipité qui contient en particulier l'acide ursolique. Après élimination du surnageant, le précipité est
- 10 lavé au moyen de trichloréthane ou d'éther tertiobutyl méthylique puis séché à 40°C pendant 16 heures. Le précipité est ensuite dispersé sous agitation pendant 8 heures dans une quantité suffisante de Cetiol HE[®]. Après filtration, le produit obtenu se présente sous forme de solution limpide de couleur jaune clair.
- 15 Les exemples donnés pour la fabrication de l'extrait ne sont pas limitatifs. Les améliorations, optimisations et modifications envisageables du procédé sont évident pour l'homme de l'art. A la place de la macération simple ou du reflux, on peut employer des techniques à contre courant, la décoction, la lixiviation, l'extraction à l'aide d'ultrasons, de micro-ondes associés ou non aux solvants.
- 20 Les solvants non volatiles à chaîne grasse longue (alcools ou esters éthers de polyéthylène glycol ou polypropylène glycol, répertoriés dans le dictionnaire international des ingrédients cosmétiques, 5e édition) qui peuvent être utilisés pour ce genre d'extraction sont nombreux. Leur utilité est fonction du rapport rendement/coût.
- 25 Pour certaines applications cosmétiques, il peut s'avérer utile d'utiliser l'extrait obtenu au moyen des solvants éthanol et acétate d'éthyle sous sa forme sèche, à la place d'une dispersion dans le Cetiol HE, comme il est décrit dans l'exemple 2. Un support de séchage approprié peut être employé afin de faciliter l'étape de séchage.
- 30 L'activité biochimique la plus évidente de l'extrait est le pouvoir inhibiteur de la synthèse des médiateurs de l'inflammation (prostaglandines, leucotriènes) et le pouvoir inhibiteur des protéases.

Des exemples illustrent cet effet:

Exemple N° 3:

Le principe du test de l'activité anti-élastase est le suivant: on laisse agir une quantité d'élastase connue sur un substrat synthétique, la succinyl-tri-alanine-nitroanilide (SANA). Lors de l'hydrolyse de ce substrat par l'enzyme, un
5 chromophore dérivé de la nitroaniline est libéré, avec génération d'un signal d'absorption. La cinétique de la réaction enzymatique peut ainsi être suivie par spectroscopie.

Protocole :

10 Dans une cuve spectrophotométrique on mélange 1 ml de la solution de SANA avec 1.8 ml de tampon tris ainsi que des concentrations croissantes (0.5, 1, 1.5%) de l'extrait de *Centaurium erythraea*, préparé selon l'exemple 1. On rajoute 100µl de la solution d'élastase et on enregistre l'apparition du signal de l'absorption à 410 nm. La pente de la droite est un reflet de la vitesse de
15 l'hydrolyse, pour une concentration de SANA et d'élastase donnée.

Résultats

Avec des concentrations croissantes de l'extrait (défini dans l'exemple 1) dans le milieu, la pente diminue progressivement. On observe une inhibition de l'activité enzymatique de 10%, 30% et 52% respectivement pour les
20 concentrations mentionnées.

D'autres tests d'inhibition protéolytiques (diffusion dans l'agar) confirment cette activité biologique des extraits.

un extrait aqueux examiné selon le protocole présente une inhibition de 3% (non significatif).

25 **Exemple N° 4:**

La 5-lipoxygénase est l'enzyme clé de la synthèse des leucotriènes dont le rôle en tant que médiateur de l'inflammation a déjà été mentionné.

Dans la méthode utilisée, l'inhibition de l'activité de la lipoxygénase (et donc de la synthèse de leucotriènes) est suivie en utilisant un acide gras insaturé,
30 l'acide linoléique (ou AL), comme substrat de la lipoxygénase. L'enzyme provoque l'apparition d'un peroxyde de l'acide linoléique dont on suit la formation à 234 nm.

Matériel et Méthode**Matériel**

- Lipoxygénase de soja type 5 (Sigma)
- Acide linoléique (Sigma)
- 5 - Acide orthoborique (Prolabo)
- Spectrophotomètre UV

Méthode

- Préparer un tampon borate 0.2M à pH 9
- Préparer une solution de travail d'acide linoléique à 0.5337 M en AL
- 10 - dans le tampon
- Réaliser une solution enzymatique à 10.000 unités/ml dans le tampon
- Mettre dans la cuve de référence 1ml de tampon et 2ml de la solution AL
- Mettre en parallèle dans la cuve essai 0.95ml de tampon borate
- 15 - contenant l'extrait de *Centaureum erythraea* préparé selon l'exemple 1, 2ml d'AL et 50µl de la solution d'enzyme.
- Agiter constamment pendant la cinétique (10 min.)

Résultats**Tableau 1 : Variation de la densité optique (à 234 nm) à 5 minutes**

	Moyenne des DO ₂₃₄ 5'	% de variation (*)
Tampon (témoin)	1.373	0 %
Extrait (exemple 1) 0.1%	1.350	- 1.8 %
Extrait (exemple 1) 0.5%	0.606	- 56 %
Extrait (exemple 1) 2.5%	0.060	- 96 %
Extrait (exemple 1) 5%	0	inhibition totale
Extrait aqueux 5%	1.328	- 3.2 %

(*) % de variation = (Essai - Témoin/Témoin)x 100

Conclusion

L'extrait de *Centaurium erythraea* décrit à l'exemple 1, placé en solution aqueuse, est un inhibiteur puissant de la lipoxycgénase. L'inhibition est dose dépendante et totale à partir de 5% (p/v).

- 5 Les extraits ainsi obtenus peuvent être employés dans les produits cosmétiques et dermopharmaceutiques de toute sorte. De telles compositions présentent des activités anti-vieillessement, favorisent ou régulent le renouvellement cellulaire cutané, protègent contre la chute des cheveux et possèdent des activités anti-inflammatoires et anti-radicalaires.
- 10 Leur utilisation principale est la cosmétique de soin anti-âge, antirides, les crèmes solaires et après solaires. En outre, les effets toniques de l'extrait contribuent à une restructuration de l'épiderme, améliorent l'aspect de la peau, diminuent la microcirculation capillaire (couperose), donnent élasticité et fermeté à la peau fatiguée, hydratent et lissent la peau.
- 15 Les extraits de *Centaurium erythraea* objets du brevet peuvent trouver application également dans les traitements du cuir chevelu (anti-pelliculaire), des cheveux ou de la peau acnéique.

Les extraits de *Centaurium erythraea* objet du présent brevet peuvent être utilisés dans toute forme galénique employée en cosmétique: émulsions H/E

20 et E/H, laits, lotions, gels, pommades, huiles pour le corps, lotions capillaires, shampooings, savons, sticks et crayons, sprays, sans que cette liste soit limitative.

Il est possible d'incorporer les extraits de *Centaurium erythraea* décrits dans des vecteurs cosmétiques comme les liposomes, les chylomicrons, les macro-,

25 micro- et nanoparticules ainsi que les macro-, micro- et nanocapsules, de les absorber sur des polymères organiques poudreux, les talcs, bentonites et autres supports minéraux.

La concentration d'utilisation de ces extraits de *Centaurium erythraea* peut varier entre 0.1 et 99% (p/p), préférentiellement entre 0.5 et 10% dans le

30 produit fini. En-dessous de ces valeurs, les effets sont négligeables, au-dessus il est difficile de formuler un produit cosmétique acceptable.

Les extraits de *Centaurium erythraea* peuvent être combinés dans les compositions cosmétiques avec tout autre ingrédient habituellement utilisé en cosmétique: lipides d'extraction et/ou de synthèse, polymères gélifiants et viscosants, tensioactifs et émulsifiants, principes actifs hydro- ou liposolubles,

5 extraits d'autres plantes, extraits tissulaires, extraits marins.

REVENDICATIONS

- 1) Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques à activité anti-inflammatoire, calmante, anti-vieillessement, favorisant ou régulant le renouvellement cellulaire cutané, protégeant contre la chute des cheveux et possédant des activités antiprotéasiques et anti-radicalaires
5 caractérisées en ce qu'elles contiennent un extrait issu du genre *Centaurium* (synonyme : *Erythraea*).
- 2) Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon la revendication 1 caractérisées en ce que le *Centaurium* précité correspond à l'espèce *Centaurium erythraea* (synonyme : *Erythraea centaurium*).
- 10 3) Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon les revendications 1 ou 2 caractérisées en ce que l'extrait de *Centaurium erythraea* précité est obtenu à partir de la plante entière ou de préférence à partir des parties aériennes ou des sommités fleuries de *Centaurium erythraea*.
- 15 4) Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon l'une des revendications de 1 à 3 caractérisées en ce que l'extrait de *Centaurium erythraea* est obtenu grâce à une extraction de la plante fraîche ou sèche au moyen des techniques de macération, de lixiviation, de décoction, d'extraction sous reflux, d'extraction à contre courant,
20 d'extraction à l'aide d'ultrasons ou de micro-ondes.
- 5) Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon la revendication 4 caractérisées en ce que le solvant organique d'extraction est choisi parmi les alcools renfermant 1 à 4 carbone, les cétones, les esters, dont l'acétate d'éthyle, les éthers, les solvants chlorés, les
25 alcanes aliphatiques et cycliques ou un mélange quelconque de ces solvants.

- 5 6) Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon la revendication 4 caractérisées en ce que le solvant d'extraction est choisi parmi les alcools gras ou les esters d'alcools gras ou les éthers de polyéthylène glycol ou de polypropylène glycol, préférentiellement parmi le Cétiol HE^R, les ESTOL^R (UNICHEMA), les esters dénommés Tagat^R (Goldschmidt), les esters dénommés Nikkol^R (Nikko) ou Rewoderm^R (REWO), ou les éthers propylène glycol des alcool gras à longue chaîne par exemple l'Eumulgin L (Henkel), Nikkol PPC^R (Nikko) ou leur équivalents.
- 10 7) Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications de 1 à 6 caractérisées en ce que l'extrait est utilisé soit sous forme liquide, soit sous forme sèche.
- 15 8) Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications de 1 à 7 caractérisées en ce que la concentration en extrait de *Centaurium erythraea* est comprise entre 0.1 et 99% (p/p), préférentiellement entre 0.5 et 10% en poids de la composition totale.
- 20 9) Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications de 1 à 8 caractérisées en ce que les extraits de *Centaurium erythraea* sont utilisés dans toute forme galénique employée en cosmétique ou dermopharmacie à savoir les émulsions H/E et E/H, laits, lotions, gels, pommades, huiles pour le corps, lotions capillaires, shampooings, savons, sticks et crayons, sprays.
- 25 10) Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications de 1 à 9 caractérisées en ce que les extraits de *Centaurium erythraea* sont incorporés dans des vecteurs cosmétiques comme les liposomes, les chylomicrons, les macro-, micro- et nanoparticules ainsi que les macro-, micro- et nanocapsules, 30 ou absorbés sur des polymères organiques poudreux, les talcs, bentonites et autres supports minéraux.

- 11) Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications de 1 à 10 caractérisées en ce que les extraits de *Centaurium erythraea* sont combinés dans les compositions cosmétiques avec tout autre ingrédient habituellement utilisé en cosmétique: lipides d'extraction et/ou de synthèse, polymères gélifiants et viscosants, tensioactifs et émulsifiants, principes actifs hydro- ou liposolubles, extraits de plantes, extraits tissulaires, extraits marins.
- 5
- 12) Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications de 1 à 11 caractérisées en ce que les extraits de *Centaurium erythraea* sont utilisés dans les applications cosmétiques pour tous les soins de la peau y compris le traitement anti-vieillessement, antirides, anti-inflammatoire, antiradicalaire, pour l'hydratation et l'effet de lissage, pour le traitement du cuir chevelu, des cheveux et de la peau acnéique.
- 10

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLERAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la rechercheFA 503536
FR 9409678

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	S.T.N., Serveur de Bases de Données, KARLSRUHE, DE, Fichier Embase, AN= 94339903 * résumé *	1-3,12
X	S.T.N., Serveur de Bases de Données, KARLSRUHE, DE, Fichier Medline, AN= 91288689 * résumé *	1-3,12
X	SEIFE-OLE-FETTE-WACHSE, vol.107, no.20, Décembre 1981, AUGSBURG, DE pages 623 - 625 'Verwendung von Herbasol-Extrakten in der Kosmetik' * page 623, paragraphe " Beruhigend wirkende Präparate für die Haut " * * page 624, paragraphe " Beruhigende Badepräparate "	1-3,12
X	FR-A-2 112 085 (DELORS) * le document en entier *	1-3,7-9, 11,12
X	FR-A-2 425 241 (SLAVTCHO) * le document en entier *	1-3,7-9, 11,12
X	FR-A-701 273 (CASTAGNE) * le document en entier *	1-3,7-9, 11,12
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
		A61K
Date d'achèvement de la recherche		Rechercheur
28 Mars 1995		Fischer, J.P.
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'un motif une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite F : document intercatégorique</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		